

HÉPATITES VIRALES

Dr François Bailly, Dr Kerstin Hartig-Lavie, Dr Fanny Lebossé, Dr Marie Pagès-Ecochard, Pr Fabien Zoulim
Service d'hépatologie, hôpital de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France
fabien.zoulim@chu-lyon.fr



CONNAÎTRE les modes de transmission des différentes hépatites virales et les modalités de leur prévention.
PRESCRIRE et **INTERPRÉTER** les examens sérologiques utiles au diagnostic.
CONNAÎTRE les grands principes du traitement et de la surveillance des hépatites chroniques B et C.
CONNAÎTRE les modalités de prévention.
IDENTIFIER les situations d'urgence et **PLANIFIER** leur prise en charge.

Une hépatite est une atteinte inflammatoire du foie dont les causes peuvent être multiples. Dans les pays occidentaux, les causes les plus fréquentes d'hépatites sont les infections virales et les causes toxiques, au premier rang des-

quels on retrouve les médicaments et l'alcool. À côté des virus hépatotropes A, B, C, D et E (**tableau 1**) qui seront traités plus spécifiquement dans cette revue, de nombreux virus peuvent être responsables d'hépatites (virus d'Epstein-Barr, cytomégalo-virus, l'ensemble des autres Herpèsvirus, les Adénovirus ou les virus Coxsackie).

Histoire naturelle des hépatites virales

Hépatites aiguës

Les hépatites aiguës, à la phase initiale de l'infection, sont souvent asymptomatiques et surviennent après une phase d'incubation variable selon les virus. Lorsqu'il existe des symptômes, le tableau clinique est aspécifique et peut associer : une asthénie, un syndrome grippal, des arthralgies, des nausées et plus rarement des lésions urticariennes. L'ictère est le seul symptôme qui oriente rapidement vers une atteinte hépatique, mais sa présence est très inconstante. Le diagnostic est évoqué par la biologie

TABLEAU 1

Virus hépatotropes spécifiques

Virus	VHA	VHE	VHC	VHB	VHD
Génome	ARN	ARN	ARN	ADN	ARN
Transmission	Oro-fécale	Oro-fécale	Parentérale	Sexuelle Parentérale Verticale	Sexuelle Parentérale
Incubation (jours)	20-35	10-50	30-90	30-180	60-100
Chronicité	Non	Immunodéprimé (rare)	80 %	Nouveau-né > 90 % Adulte < 5 %	Fréquente si surinfection sur VHB chronique
Diagnostic	IgM VHA	Ac anti-VHE (ARN VHE)	Ac anti-VHC (ARN VHC)	Ag HBs	Ac anti-VHD
Prévention	Vaccin	Mesures d'hygiène	↘ Prise de risque	Vaccin	Vaccin VHB

hépatique qui retrouve une élévation souvent importante (> 10 fois les valeurs normales) des transaminases ALAT, fréquemment associée à une hyperbilirubinémie mixte à prédominance conjuguée d'intensité variable, tandis que les phosphatases alcalines et la gamma-GT sont souvent peu perturbées. Il n'existe aucune caractéristique clinique ou biologique qui permette à ce stade d'orienter vers une étiologie et le diagnostic étiologique repose sur les tests sérologiques parfois orientés par le contexte épidémiologique.

Le bilan de première intention comporte : IgM anti-VHA et anti-VHE, Ag HBs et IgM anti-HBc, Ac anti-VHC. Lorsqu'il existe un contexte épidémiologique particulier (exposition sexuelle ou sanguine, usage de drogue ou exposition nosocomiale, voyage en pays de forte endémie, contexte épidémique), des tests de biologie moléculaire (recherche du génome viral par PCR) peuvent être réalisés rapidement si les sérologies sont négatives, en particulier pour le VHC et le VHE pour lesquels les anticorps peuvent n'apparaître qu'après les manifestations cliniques ou biologiques. Les hépatites virales aiguës peuvent évoluer vers une guérison spontanée sans traitement ou, pour les hépatites B et C, vers une hépatite chronique. Au stade aigu, il existe de très rares formes d'hépatites fulminantes qui entraînent une destruction hépatique massive et rapide et dont l'évolution est le plus souvent fatale en l'absence de transplantation hépatique.

Hépatites chroniques

L'hépatite chronique se définit par une atteinte hépatique qui évolue au-delà de 6 mois.

Elle se caractérise en général par une élévation chronique des transaminases qui peut cependant être minime et fluctuante. À ce stade, les symptômes sont le plus souvent absents ou sont aspécifiques, n'orientant pas spécifiquement vers une atteinte hépatique. Classiquement, seules les hépatites B, C et delta peuvent être à l'origine d'hépatites chroniques. Ces hépatites chroniques virales sont responsables de lésions hépatiques associant une nécrose hépatocytaire, une inflammation portale et une fibrose. Le développement de ces lésions au cours du temps peut aboutir à la constitution d'une cirrhose. Le délai de survenue de la cirrhose est très variable et dépend de l'activité de l'infection virale mais aussi de facteurs liés à l'hôte et de la présence ou non de comorbidités (alcool, syndrome métabolique). Toute cirrhose virale expose à un risque important de survenue d'un hépatocarcinome (3 à 5 % par an). Ce risque justifie la mise en place d'un dépistage semestriel systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie ou imagerie en coupe chez tout patient porteur d'une cirrhose.

Même si dans le cas de l'hépatite A des formes prolongées ou à rechute ont été décrites, il n'existe pas d'hépatite chronique liée au VHA. En revanche, il a été montré récemment que, dans certaines situations d'immunodépression, des infections chroniques par le VHE pouvaient être observées et être responsables d'hépatites chroniques.

Conduite à tenir face à une hépatite aiguë

Rechercher des signes de gravité et surveiller l'évolution

Lorsque le diagnostic d'hépatite virale aiguë est posé, il est essentiel d'évaluer rapidement le degré de sévérité de l'hépatite. Cette évaluation repose sur l'examen clinique et un suivi biologique régulier.

Le taux de prothrombine doit être réalisé de façon systématique dès le diagnostic posé et il doit être répété au moins deux fois par semaine tant que la cytolyse est importante. Chez les patients traités par antivitamin-K, il doit être remplacé par la mesure du facteur V. Une chute du taux de prothrombine en dessous de 50 % signe une hépatite sévère et justifie une hospitalisation rapide dans un service spécialisé.

La surveillance clinique doit rechercher l'apparition de signes d'encéphalopathie hépatique. L'apparition d'une somnolence, d'une inversion du rythme nyctéméral, d'un astérisis ou de troubles de conscience plus importants fait suspecter une hépatite fulminante qui nécessite une hospitalisation en urgence dans un service de réanimation à proximité d'un centre de transplantation hépatique.

Seules les hépatites C aiguës dont le risque de passage à la chronicité est élevé peuvent justifier un traitement antiviral à la phase aiguë. Ce traitement, qui repose actuellement sur l'utilisation de l'interféron pégylé, est envisagé lorsque l'ARN viral reste présent après 12 semaines d'évolution. Ce traitement est efficace dans plus de 70 % des cas et réduit de façon importante le risque de passage à la chronicité.

Mesures à prendre en cas d'hépatite virale aiguë

Il faut :

- éviter les prises médicamenteuses potentiellement hépatotoxiques ou pouvant s'accumuler en cas d'insuffisance hépatocellulaire, qui peuvent être proposées à visée symptomatique (paracétamol, anti-émétiques, benzodiazépines...) ;
- aucun régime alimentaire spécifique n'est nécessaire, mais la consommation d'alcool est contre-indiquée ;
- des mesures d'hygiène spécifiques ne sont nécessaires que pour les hépatites A et E, en particulier si les malades restent à domicile. Dans cette situation, une recherche de la source de contamination doit être réalisée ;
- une enquête familiale doit être systématiquement proposée, en particulier dans le cas des hépatites B afin de pouvoir proposer une prise en charge précoce ou une vaccination de l'entourage.

Hépatite B

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. Il comprend une enveloppe (association de protéines de surface HBs et de lipides) entourant une

POINTS FORTS À RETENIR

Hépatites A

- Elles sont responsables d'hépatite aiguë à transmission oro-fécale.
- La prévention passe par la vaccination.

Hépatites B

- Leur transmission est verticale, sexuelle et parentérale.
- Elles sont responsables d'hépatites aiguës et d'infections chroniques.
- L'histoire naturelle des hépatites B chroniques est marquée par différentes phases, imposant une surveillance du patient au long cours.
- Le principal risque est le développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire.
- La surinfection par le virus de l'hépatite delta aggrave l'évolution de la maladie.
- Il n'y a pas d'élimination virale complète, expliquant les cas de réactivation virale en cas d'immunosuppression.
- Les traitements antiviraux permettent d'obtenir une virosuppression et une amélioration de l'histologie hépatique.
- La prévention passe par la vaccination.

Hépatites C

- Leur transmission est principalement parentérale.
- Elles sont responsables d'hépatites aiguës et d'infections chroniques.
- L'histoire naturelle des hépatites C chroniques est généralement progressive, avec un risque de développement d'une cirrhose 20-30 ans après la contamination, avec un risque ultérieur de carcinome hépatocellulaire.
- La maladie peut se manifester par des symptômes extra-hépatiques (cryoglobulinémie).
- Les traitements antiviraux permettent d'obtenir une élimination virale complète (guérison virologique) et une amélioration de l'histologie hépatique.
- Il n'y a pas de vaccin pour la prévention, qui passe donc par des mesures d'hygiène.

Hépatites E

- Elles sont responsables d'hépatite aiguë à transmission oro-fécale.
- Des formes chroniques sont connues chez les patients immunodéprimés.
- Il n'y a pas de vaccin disponible dans les pays occidentaux.



capside virale (formée par l'assemblage de protéines HBc aussi appelées protéines core). La capside virale contient un ADN viral de 3,2 kilobases, partiellement double brin, lié à la polymérase virale.

Épidémiologie

Dans le monde, 2 milliards de personnes auraient été en contact avec le VHB. Parmi elles, environ 250 millions présenteraient une infection chronique. La prévalence est la plus forte en Afrique subsaharienne et en Asie. En France, on estime que 3,1 millions de personnes ont été en contact avec le VHB et 280 000 présentent une infection chronique. Le VHB est le facteur de risque le plus important de carcinome hépatocellulaire dans le monde et peut être responsable de carcinome hépatocellulaire en l'absence de cirrhose.

Modes de transmission

Plusieurs modes de transmission du VHB sont possibles et différent selon les zones géographiques.

La transmission verticale est la transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ; le risque est d'autant plus important que la charge virale maternelle est élevée.

La transmission horizontale est la transmission au sein d'un même foyer par des contacts rapprochés, surtout pour les enfants non vaccinés nés de parents infectés par le VHB.

Les autres modes de contamination sont les rapports sexuels non protégés, l'utilisation de matériel infecté (usagers de drogues, tatouages, piercings...) ou le contact avec du sang ou des dérivés de sang infectés (transfusions sanguines avant les années 1990 en France, chirurgie, hémodialyse...).

Histoire naturelle de l'infection par le VHB (fig. 1)

1. Hépatite aiguë

Après une incubation de 1 à 4 mois, elle est souvent asymptomatique, surtout chez l'enfant. Les symptômes cliniques et biologiques sont non spécifiques. L'hépatite aiguë peut aboutir à la guérison (90-95 % des cas chez l'adulte non immunodéprimé, 10 % chez l'enfant) ou à une hépatite chronique. La présence d'IgM anti-HBc est caractéristique d'une infection aiguë.

Une co-infection avec le virus de l'hépatite delta augmente le risque d'hépatite fulminante.

2. Hépatite chronique

L'infection chronique par le VHB est définie par la persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois.

On distingue 4 phases d'infection chronique (tolérance immune, hépatite B chronique à virus sauvage, hépatite B chronique à mutant pré-C, portage inactif) dont les caractéristiques biologiques sont détaillées dans le **tableau 2**. La tolérance immune est fréquente chez l'adulte jeune et se caractérise par une charge virale très élevée et une absence de cytolysse ; une simple surveillance est conseillée ainsi qu'un dépistage, suivi d'une vaccination de l'entourage familial si nécessaire. Les hépatites B chroniques actives (à virus sauvage ou à mutant pré-C) sont définies

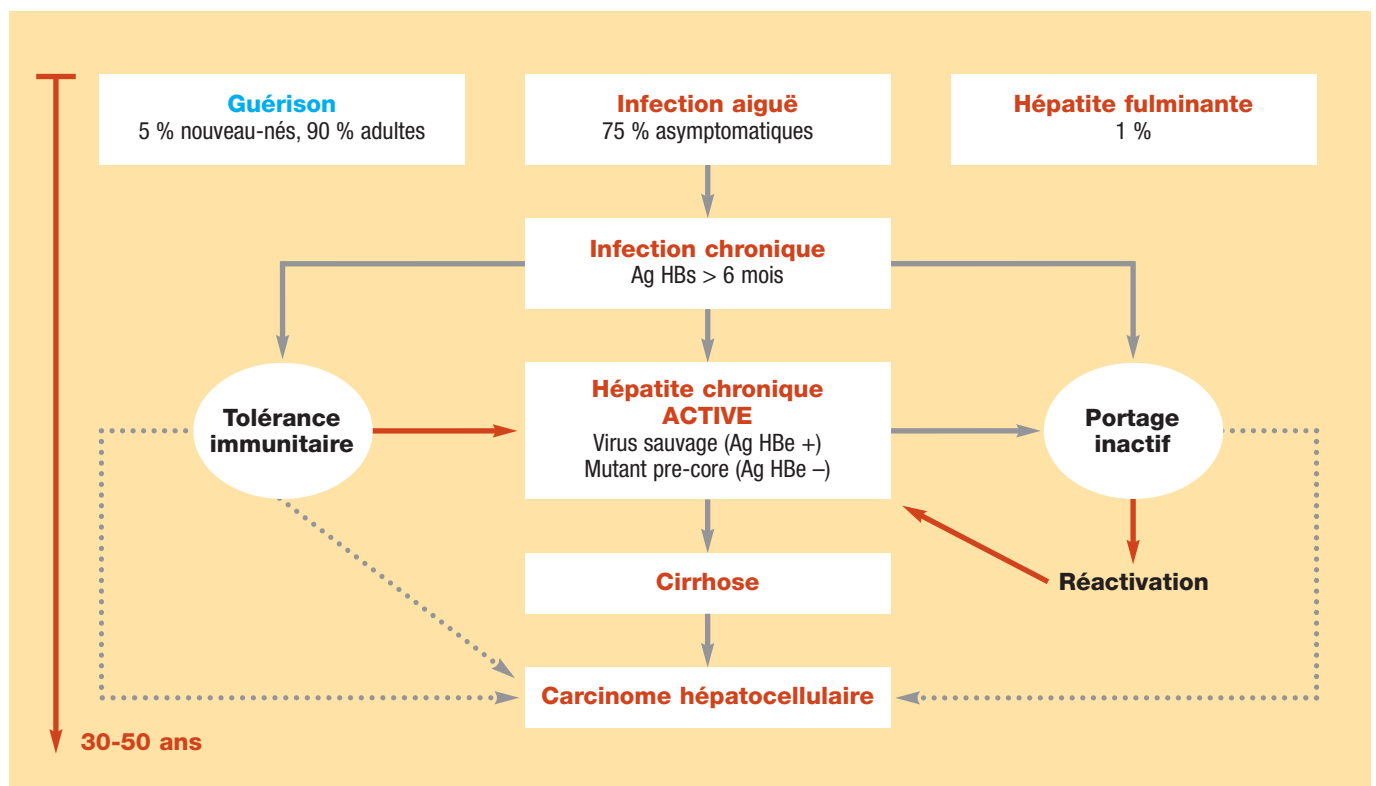


FIGURE 1 Évolution naturelle du VHB.

par une cytolysse et/ou une charge virale $> 2\,000$ UI/mL. La présence d'un Ag HBe dans ces cas-là définit le virus sauvage et son absence le mutant pré-C. Ces profils d'hépatite B chronique nécessitent un bilan par biopsie de foie et la mise en place d'un traitement antiviral. Le portage inactif est le profil le plus fréquent (70 % France) et se définit par l'absence de cytolysse et une charge virale basse ($< 2\,000$ UI/mL). Ce profil nécessite une surveillance simple car le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire est très faible.

Risques évolutifs

Les risques majeurs de l'infection chronique à VHB sont le développement d'une fibrose puis d'une cirrhose, et l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Les hépatites chroniques actives (à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif) sont les situations les plus à risque de fibrose en raison de la destruction chronique du parenchyme hépatique. Le risque de carcinome hépatocellulaire est d'autant plus important que l'infection par le VHB est ancienne et que la charge virale est élevée. La présence d'une cirrhose majore le risque de carcinome hépatocellulaire ; il peut toutefois survenir en l'absence de cirrhose du fait du rôle pronocogène du VHB. Les traitements antiviraux permettent de réduire le risque de progression de la fibrose et le développement de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Une surinfection par le virus de l'hépatite delta aggrave l'hépatite B chronique et augmente le risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Prise en charge d'une hépatite B

1. Hépatite B aiguë

Les indications de traitement sont rares et concernent les patients ayant une hépatite fulminante ou sévère. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (v. plus loin), de préférence avec une haute barrière de résistance, sont les seules molécules utilisables.

2. Hépatite B chronique

Le bilan initial est décrit dans le **tableau 3**.

Les indications classiques de traitement concernent les patients avec une hépatite chronique active (avec un Ag HBe positif ou négatif). Avant la mise en place d'un traitement, la réalisation d'une biopsie de foie est recommandée.

On réalise une biopsie de foie chez tous les patients présentant une charge virale $> 2\,000$ UI/mL et/ou une cytolysse (sauf dans la tolérance immunitaire). Si la biopsie de foie retrouve un score d'activité (A) et/ou de fibrose (F) ≥ 2 selon le score METAVIR, un traitement est indiqué.

Les traitements disponibles sont l'interféron pégylé (PEG-IFN), les analogues nucléosidiques (entécavir, telbivudine et lamivudine) et les analogues nucléotidiques (adéfovir et ténofovir).

L'interféron est un traitement immunomodulateur administré à raison d'une injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 12 mois. Les inconvénients du traitement sont les effets secondaires nombreux et son efficacité modérée. Il permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 30 % des patients positifs pour l'Ag HBe. Son efficacité sur la charge virale et la cytolysé hépatique est limitée.

Les analogues nucléos(t)idiques (NUC), administrés par voie orale, permettent d'obtenir une charge virale indétectable (viro-suppression) dans plus de 95 % des cas. Leur inconvénient est une durée de traitement indéterminée, le plus souvent « à vie », et le risque de sélection de souche virale résistante. Les molécules indiquées en première intention du fait de leur barrière génétique de résistance élevée sont l'entécavir et le ténofovir.

Pour le traitement de la co-infection VHB-VHD, seul l'interféron pégylé a démontré une certaine efficacité. Les analogues nucléos(t)idiques seuls ou en combinaison avec l'interféron pégylé n'apportent pas de bénéfice thérapeutique dans cette situation.

3. Situations particulières

Certaines situations nécessitent la mise en place d'un traitement quel que soit le type d'hépatite chronique et l'importance de la charge virale : les patients cirrhotiques et les patients immunodéprimés doivent bénéficier d'un traitement par analogues nucléos(t)idiques pour prévenir le risque de progression de l'hépatopathie et de réactivation virale, respectivement.

4. Surveillance

Le patient peut passer d'une phase d'infection chronique à l'autre, nécessitant donc une surveillance à vie. Le risque de carcinome hépatocellulaire et de fibrose implique une surveillance rapprochée. Le dépistage de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose doit être réalisé selon les mêmes modalités que pour les autres étiologies de cirrhose, de même que le dépistage des complications de cirrhose.

TABEAU 3

Bilan initial d'une hépatite B chronique

- Vérifier la chronicité : IgM anti-HBc (négatif), Ag HBs : deux prélèvements positifs à 6 mois d'intervalle
- Profil : Ag HBe, Ac anti-HBe, charge virale, transaminases ASAT et ALAT
- Absence de co-infection : Ac anti-VHD, sérologie VIH, sérologie VHC.
- Recherche d'argument pour une cirrhose : taux de prothrombine, bilirubine, albuminémie
- Dépistage du CHC : échographie abdominale

En cas de diagnostic d'une hépatite B, un dépistage des maladies avec le même mode de transmission doit être réalisé (VIH, VHD, VHC...). Le patient doit être informé de la nécessité d'éviter les facteurs hépatotoxiques, notamment l'alcool. L'hépatite B chronique fait partie des affections de longue durée (ALD) et justifie une prise en charge à 100 %.

Prévention de la transmission du VHB

1. Vaccination

Le vaccin contre l'hépatite B est d'autant plus efficace (95 %) qu'il est réalisé tôt dans la vie. Le schéma classique chez l'adulte comprend 2 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel à 6 mois. Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé 2014, la vaccination contre le VHB est recommandée pour tous les nourrissons et enfants de moins de 16 ans. Les populations à risque (vie en collectivité, professionnels de santé, patients dialysés, pathologies hépatiques chroniques...) doivent être vaccinées.

TABEAU 2

Hépatite B chronique : différents profils

	Tolérance immune	Portage inactif	Hépatite B chronique active à virus sauvage	Hépatite B chronique active à mutant pré-C
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	-	+	-
Ac anti-HBe	-	+	-	+
ALAT	Normales	Normales	Élevées	Fluctuantes
ADN-VHB (UI/mL)	> 10 ⁷	< 2 000	> 2 000	> 2 000, fluctuant
Conduite à tenir	Simple surveillance		Biopsie de foie et/ou marqueurs non invasifs de fibrose Traitement si ≥ A2 et/ou ≥ F2	

2. Prévention de la transmission materno-fœtale

La prévention de la transmission materno-fœtale repose sur le dépistage de l'Ag HBs au 6^e mois de grossesse, l'immunoprophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-HBs au nouveau-né et sa vaccination dès la naissance. Les mères ayant une charge virale élevée lors du troisième trimestre de grossesse doivent aussi recevoir un traitement antiviral (lamivudine, telbivudine et ténofovir autorisés) pour augmenter l'efficacité de la sérovaccination chez le nouveau-né.

Hépatite C

Introduction

Le virus de l'hépatite C est un virus strictement humain, à ARN et appartient à la famille des *Hepaciviridae*. Il présente une grande variabilité génétique et la multiplication du virus produit des mutations permanentes expliquant son échappement à la réponse immunitaire et le haut pourcentage de passage à la chronicité après contamination.

Dans le monde, on estime qu'environ 1-3 % de la population serait porteuse du VHC. En France, la prévalence est estimée à 0,84 %, soit 370 000 personnes porteuses d'anticorps anti-VHC dont deux tiers sont virémiques. Seulement la moitié des patients connaît son statut virologique.

L'hépatite C est l'une des causes principales de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de transplantation hépatique. L'évolution de la maladie est souvent silencieuse et le dépistage souvent tardif par rapport au moment de la contamination.

Mode de contamination

Le virus de l'hépatite C est transmis essentiellement par voie parentérale. Avant 1992, les transfusions sanguines étaient l'une des causes principales, ce qui est maintenant devenu anecdotique dans les pays développés du fait du dépistage systématique des donneurs de sang. Les autres sources de contamination avant 1992-1993 étaient les traitements dentaires et les chirurgies lourdes, les piercings, tatouages, scarifications, etc. Depuis 1993, l'utilisation de drogues par voie intraveineuse ou nasale est devenu le mode de contamination le plus fréquent. La contamination par voie sexuelle est rare (rapports traumatisants, rapports pendant les règles, plaies génitales préexistantes et co-

infection par le VHC/VIH). La transmission materno-fœtale lors de la grossesse et de l'accouchement est estimée à 3-4 %. Ce risque est plus élevé en cas de co-infection VHC/VIH.

Diagnostic

Le dépistage est simple, se basant sur le dosage des anticorps anti-VHC qui restent positifs très longtemps après un contact avec le virus. Ensuite, la recherche d'ARN par PCR doit être réalisée pour vérifier la présence de virus dans le sang. Si l'ARN est indétectable en présence d'anticorps anti-VHC, il s'agit d'une infection guérie (fig. 2).

Le marqueur le plus précoce de l'infection aiguë est l'ARN du VHC qui devient positif dès la première semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC peuvent apparaître plus tardivement, mais sont souvent positifs dans les premières semaines après contamination.

Le dépistage est conseillé en cas de notion de :

- transfusion de tout produit sanguin, dialyse ou soin hospitalier majeur (chirurgie lourde) avant 1992 ;
- toxicomanie active ou ancienne ;
- tatouage ou acupuncture ;
- incarcération ;
- sérologie VIH ou VHB positive ;
- porteur d'hépatite C dans l'entourage ;
- cytolyse chronique, asthénie inexplicée.

Histoire naturelle et clinique

1. Hépatite C aiguë

Dans 55-85 % des cas, l'hépatite C devient chronique après la contamination (fig. 3). L'incubation est variable (2-26 semaines), la plupart du temps entre 7 et 8 semaines. L'hépatite C aiguë n'est symptomatique que dans 20 % des cas. Les symptômes sont aspécifiques, les formes bruyantes sur le plan clinique ayant plus de chance d'évoluer vers la guérison.

2. Hépatite C chronique

L'hépatite C est considérée chronique si la virémie persiste au-delà de 6 mois d'évolution. Elle est souvent asymptomatique ou associée à des symptômes aspécifiques (asthénie, troubles thyroïdiens, myalgies, arthralgies chroniques, prurit). Les transaminases peuvent être normales, ou bien modérément élevées et, dans ce cas, souvent fluctuantes.



FIGURE 2 Diagnostic de l'hépatite virale C.

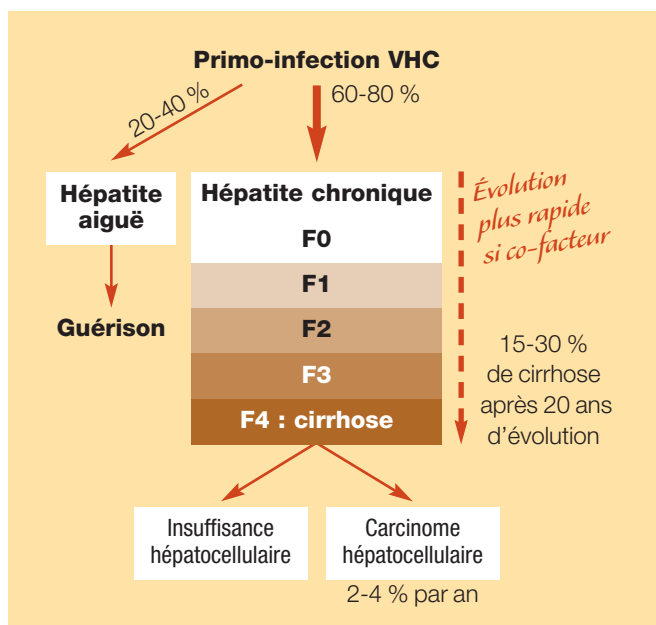


FIGURE 3 Histoire naturelle de l'infection par le VHC.

Des complications extrahépatiques, liées à la présence d'une cryoglobulinémie, sont possibles mais rares (glomérulonéphrite, polyneuropathie périphérique, vascularite, lymphome viro-induit) et peuvent représenter les premiers symptômes cliniques de l'infection.

Au cours des hépatites C chroniques, l'évolution de la fibrose hépatique est progressive et souvent linéaire dans le temps. Le risque de cirrhose est estimé entre 15 et 30 % après 20 ans d'évolution et peut être aggravé par des cofacteurs comme la consommation d'alcool, de cannabis, et la co-infection avec le VIH.

3. Bilan initial

Il repose sur le bilan biologique hépatique, la détection et la quantification du génome viral par PCR.

4. Évaluation de la sévérité de l'hépatopathie

L'évaluation du degré de fibrose est essentielle pour l'évaluation de la sévérité de la maladie et l'indication de traitement. Le score le plus utilisé en France est le score METAVIR qui se base sur les stades histologiques (F0 : pas de fibrose, F1 : fibrose minimale, F2 : fibrose modérée, F3 : fibrose extensive, F4 : fibrose sévère) (fig. 3).

Cette classification a été extrapolée aux tests sanguins non invasifs (Fibrotest, Fibromètre) ou à l'élastométrie (Fibroscan) qui ont une sensibilité et spécificité comparables à la biopsie hépatique. Ils sont indiqués en première intention. La réalisation d'une biopsie hépatique reste maintenant réservée aux cas de discordance des tests non invasifs ou d'hépatopathies d'étiologies intriquées.

L'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie nécessite la réalisation d'une échographie abdominale pour rechercher des signes de dysmorphie hépatique ou d'hypertension portale et dépister un carcinome hépatocellulaire.

5. Bilan complémentaire

Il repose sur certains tests :

- le génotype viral car il influence la durée du traitement et le choix des antiviraux ;
- la recherche de manifestations extrahépatiques liées à une cryoglobulinémie ;
- la recherche de cofacteurs de fibrose (consommation d'alcool, diabète, co-infection VIH et/ou VHB).

Répertorier les traitements en cours pour éviter des interactions médicamenteuses avec les antiviraux.

Traitement

1. Hépatite C aiguë

Le seul traitement actuellement recommandé pour les formes aiguës reste l'interféron pégylé (PEG-IFN). La durée du traitement et la nécessité d'association avec la ribavirine restent débattues.

2. Hépatite C chronique

Le traitement antiviral est indiqué dans les situations suivantes :

- sévérité de la fibrose hépatique : traitement si fibrose $\geq$ F2 ;
- présence des manifestations extrahépatiques (vascularite, glomérulonéphrite, polyneuropathie, lymphome viro-induit) quel que soit le degré de fibrose hépatique.

Au vu de la complexité actuelle des traitements, la décision thérapeutique est confiée au spécialiste. Des réunions de concertation pluridisciplinaire sont fortement recommandées pour valider les indications et les schémas thérapeutiques.

Le schéma thérapeutique le plus ancien était l'association d'interféron pégylé et de ribavirine qui permettait une guérison virologique chez environ 50 % des patients infectés par un génotype 1 et environ 80 % des patients infectés par un génotype 2 ou 3. L'association de l'interféron et de la ribavirine avec des inhibiteurs de protéase de première génération ou avec des inhibiteurs de polymérase augmente nettement les chances de guérison.

Des associations reposant sur des molécules de nouvelle génération arrivent sur le marché, avec des schémas plus courts, plus efficaces et mieux tolérés, permettant d'éviter l'utilisation de l'interféron, voire de la ribavirine. Ces combinaisons reposent sur des analogues nucléos(t)idiques (sofosbuvir, dasabuvir), des inhibiteurs de protéase (simeprevir), et des inhibiteurs de la protéine virale NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir...). Les chances de guérison sont actuellement de 90-100 % pour la plupart des patients, avec un traitement oral de 3 à 6 mois. Le choix des molécules dépend du génotype viral et de l'exposition à des traitements antérieurs.

Des mesures générales sont nécessaires.

Il est important d'informer les patients et leurs proches sur les mesures à prendre pour éviter la transmission.

L'hépatite C chronique fait partie des affections de longue durée et une demande de prise en charge à 100 % est à réaliser.

Le dépistage des cofacteurs de fibrose (alcool, certains médicaments, syndrome métabolique, VIH) et leur correction peuvent éviter la progression de la fibrose.

Il est recommandé de vacciner contre les hépatites A et B.

Surveillance

La surveillance de l'hépatite C est fonction de la sévérité de la fibrose. En cas de fibrose extensive F3 (= précirrhose) ou sévère F4 (= cirrhose), une imagerie hépatique semestrielle est recommandée et un dépistage des signes d'hypertension portale par gastroscopie doit être réalisé.

Dans les cas de fibrose minimale ou modérée, une surveillance annuelle de la fibrose par élastométrie hépatique (Fibroscan) et/ou test sanguin non invasif (Fibrotest, Fibromètre) et semestrielle par biologie (bilan hépatique) est suffisante.

Prévention

Il n'existe pas de vaccin contre le virus de l'hépatite C.

La transmission par les proches et notamment dans le couple est rare, mais il faut respecter les consignes suivantes :

- ne jamais partager les objets coupants (rasoir, coupe-ongles) et les brosses à dent ;
- éviter le contact direct avec le sang (porter des gants en cas de soins) ;
- éviter les rapports sexuels traumatisants. Le port de préservatif est conseillé en cas de rapports pendant les règles ou en cas de plaie génitale ;
- en cas d'utilisation de drogues par voie intraveineuse ou nasale, du matériel à usage unique doit être utilisé.

Hépatite A

Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite A (VHA) appartient à la famille des *Picornaviridae*, du genre des Hépatovirus. Il est de petite taille (27 nm de diamètre), non enveloppé, et constitué d'un ARN simple brin de polarité positive.

Le VHA est connu pour sa résistance aux agents physiques et chimiques qui lui confère une survie prolongée dans le milieu extérieur. Il résiste relativement à la chaleur et reste infectieux de plusieurs jours à plusieurs mois dans l'environnement. La virémie est faible et brève. Des particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jours.

Épidémiologie

L'hépatite virale A est une maladie commune, ubiquitaire et survenant de manière sporadique ou épidémique. Le réservoir est l'homme infecté. Les pays en voie de développement sont les plus touchés.

Le mode de transmission est de type féco-oral. La contamination se fait par contact direct avec une personne infectée, ou indirectement par consommation d'eau, de coquillages ou d'aliments contaminés par des rejets contenant des virus excrétés

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Les hépatites virales n'ont été traitées qu'une fois depuis 2006. Nous avons donc imaginé un cas clinique transversal qui fait appel à des notions de virologie et d'hépatologie.

CAS CLINIQUE

M. X. vient avec sa femme en consultation pour un bilan de thrombopénie. Son hématologue vous l'adresse car l'ensemble du bilan hématologique est négatif. L'échographie retrouve une splénomégalie à 16 cm de grand axe. Sa sérologie de l'hépatite C est positive.

QUESTION N° 1

Comment confirmez-vous le diagnostic d'hépatite C chronique ?

QUESTION N° 2

Comment évaluez-vous la fibrose hépatique ?

QUESTION N° 3

Quels sont les éléments qui vous pousseraient à envisager un traitement ?

QUESTION N° 4

Quelles sont les vaccinations à vérifier/initier spécifiquement chez ce patient ?

QUESTION N° 5

Sa femme a entendu dire que l'hépatite C se transmettait principalement par voie sexuelle. Que lui répondez-vous ? Quelles sont les mesures de prévention de la contamination ?

QUESTION N° 6

Son bilan biologique retrouve une albuminémie à 30 g/L (N : 40-50), un TP à 60 % (N > 70 %), avec un facteur V à 62 % (N > 70 %), une bilirubinémie totale à 25 µmol/L (N : 3-17). Le scanner hépatique retrouve une lésion hépatique discrètement hétérogène, prenant le contraste au temps artériel et avec un lavage au temps portal. Quel est votre diagnostic ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur www.larevuedupraticien.fr onglet **ESPACE ÉTUDIANTS** puis **QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER ?**

OK

dans les fèces de personnes infectées. Dans les pays en voie de développement, elle survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune.

Des épidémies surviennent parfois dans les collectivités. La virémie sanguine est courte, mais il existe un risque de transmission sanguine en cas de transfusion ou d'utilisation de drogues par voie intraveineuse.

Histoire naturelle

L'incubation est courte, de 2 à 4 semaines. L'excrétion du virus est élevée 15 jours avant l'apparition de l'ictère puis elle diminue rapidement. La virémie est brève, se déroulant durant la phase prodromale.

Manifestations cliniques

Elles sont identiques aux autres hépatites virales aiguës. Typiquement, le patient consulte pour des symptômes au retour d'un voyage en zone d'endémie. Chez l'enfant de moins de 6 ans, 70 % des patients sont asymptomatiques.

Bilan biologique

On retrouve une cytolysé avec élévation marquée (20-40 fois la normale) des transaminases ALAT. L'altération des fonctions hépatocellulaires est très rare mais à surveiller (taux de prothrombine-facteur V).

Évolution

En règle générale, l'évolution est favorable en 10-15 jours avec une guérison sans séquelles.

Il existe des formes plus rares :

- formes prolongées (15 % des cas) sur plusieurs semaines ou mois, mais pas d'évolution vers la chronicité ;
- formes à rechutes (1-2 %) après guérison d'apparence complète. La rechute est unique le plus souvent, apparaissant moins d'un mois après la guérison apparente ;
- formes fulminantes : < 1 %. L'atteinte est plus sévère chez le patient de plus de 60 ans et/ou ayant une maladie chronique du foie.

Diagnostic sérologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM anti-VHA. Elles apparaissent précocement et sont détectables dans le sérum aux premiers signes cliniques chez 99 % des patients. Après un pic à 1 mois, elles se négativent vers le sixième mois.

Les IgG apparaissent rapidement après les IgM et persistent de nombreuses années, témoignant du contact viral. L'immunité est solide et durable.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite A. Des mesures non spécifiques doivent être préconisées.

Des mesures d'hygiène renforcées (avec isolement en cas d'hospitalisation) sont à mettre en place au cours des 8 semaines suivant les symptômes. L'arrêt de travail ou l'éviction scolaire dure 10 jours après les symptômes. Une vaccination de l'entourage est faite sans sérologie préalable, dans un délai de 14 jours.

Prévention

Elle repose avant tout sur des mesures d'hygiène standard, en particulier dans les collectivités.

La vaccination est recommandée pour les personnes exposées professionnellement (collectivités, traitement des eaux usées, restauration collective), les voyageurs en pays d'endémie, les patients porteurs d'une maladie chronique du foie, les homosexuels masculins, les personnes vivant en institution.

Deux vaccins entiers inactivés sont disponibles (Havrix et Avaxim). Le schéma comporte une dose avec rappel 6 à 12 mois plus tard. Il est possible de faire un rappel 10 ans plus tard (en cas de perte des anticorps). Le taux de séroconversion est excellent (> 98 %).

Hépatite E

Initialement décrite dans les pays en voie de développement où elle est endémique, l'hépatite E est maintenant une cause fréquente d'hépatite aiguë virale en France, avec de nombreux cas autochtones, du fait d'un réservoir animal (porc ou faune sauvage).

Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un petit virus non enveloppé à ARN simple brin (7,2 kb) du genre *Hepevirus*, de la famille des *Hepeviridae*.

Il existe 4 géotypes. Les géotypes 1, 2 et 4 sont retrouvés en Asie et en Afrique. Le géotype 3 est le seul présent en France et en Amérique du Nord, mais il est présent sur l'ensemble des continents.

Épidémiologie

Dans les pays à forte endémie (régions tropicales et subtropicales aux conditions sanitaires précaires), la séroprévalence est de 20 à 40 %, bien moindre que pour l'hépatite A, même si le mode de contamination est également oro-fécal (plus rarement par aliments souillés). La contamination interhumaine est beaucoup plus rare que pour l'hépatite A. Les épidémies touchent l'adulte jeune (15-40 ans). En France, la séroprévalence est de 3,2 % (16 % dans le Sud-Ouest). Le VHE touche plutôt les hommes (60-75 %) de 55 à 60 ans. La contamination est alimentaire ou par contact avec des animaux (porcins, ovins, cervidés, caprins, bovins, rongeurs ou oiseaux). Le mode de transmission est variable et un facteur de risque est inconstamment retrouvé.

Histoire naturelle

L'incubation est de 1 à 2 mois. Après la contamination, l'excrétion virale dans les selles est positive 3 semaines après, soit 1 à 2 semaines avant les signes cliniques. Elle se négative en 2 à 4 semaines (des sécrétions prolongées de plusieurs semaines sont possibles). La virémie est brève, débute au même moment que l'excrétion fécale et se négative en 1 à 2 semaines.

Le patient immunodéprimé a des symptômes moins marqués mais peut présenter un passage à la chronicité.

Manifestations cliniques

La forme clinique symptomatique est identique à celle de l'hépatite A. Il existe des formes asymptomatiques. Une simple immunisation sans infection, au contact d'animaux infectés semble également possible.

Des manifestations extrahépatiques sont possibles même si elles sont rares. Il s'agit d'atteintes neurologiques (atteinte centrale ou périphériques chez 5 % des patients), hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique) et pancréatiques (pancréatite aiguë).

Bilan biologique

Les anomalies du bilan hépatique sont superposables à celle de l'hépatite A aiguë. Le diagnostic se fait par dosage des IgM anti-VHE. La présence d'IgG seules est en faveur d'une infection guérie. La RT-PCR virale est réalisée dans le sang et les selles en cas de doute diagnostique (sérologie négative chez l'immunodéprimé). La recherche d'ARN viral par PCR dans les selles se négative après la PCR sanguine.

Évolution

La mortalité est de 1 %. En France, la mortalité est plus élevée chez les patients immunodéprimés ou porteurs d'une pathologie hépatique sous-jacente. Chez l'immunodéprimé, l'infection peut être chronique avec une persistance de la cytolysse et du VHE dans le sang ou les selles pendant plus de 6 mois.

Traitement

La prise en charge non spécifique de l'hépatite aiguë est la même que l'hépatite A.

Aucun traitement n'est nécessaire chez les patients immuno-compétents, l'évolution étant spontanément favorable.

Chez les patients immunodéprimés (transplantation rénale ou hépatique, p. ex.) ou présentant une forme grave (sur hépatopathie chronique), un traitement par ribavirine à la dose de 800 mg/j permet une guérison dans 66 % des cas à 3 mois, et une prolongation du traitement en cas d'échec permet dans la plupart des cas une clairance virale.

Prévention

La prévention primaire passe par la cuisson suffisante de la viande, en particulier la viande de porc et l'amélioration de la qualité d'approvisionnement de l'eau. Autour d'un cas infecté, des mesures d'hygiène simples doivent être mises en place, pour éviter la transmission oro-fécale pendant toute la durée d'excrétion virale dans les selles. •

F. Bailly déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Gilead, BMS, Jansen, Abbvie, Roche et MSD ; et avoir été pris en charge l'occasion de déplacement pour congrès par Gilead, BMS, Jansen, Roche. F. Lebossé déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Gilead et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacement pour congrès, par Gilead, Jansen, Roche. F. Zoulim déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises BMS, Gilead Sciences, Janssen, Roche, Novira, Med Immune, Tekmira, Scynexis, Transgène, Abbvie, Merck. K. Hartig-Lavie et M. Pagès-Ecochard n'ont pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +

Monographie

Hépatites virales

Rev Prat 2011;61(1):23-67

Pol S, Corouge M. Traitement de l'hépatite C : état actuel et perspectives.

Rev Prat 2014;64(5) :605-12.



Garde la patate avec

Découvre ci-dessous nos offres étudiantes

LA REVUE DU PRAT

Un an d'abonnement à **La Revue du Prat** ECN
+ son espace étudiant dédié
sur **larevuedupraticien.fr**
(345 items, + de 1000 exercices ludiques...)



Format papier
Au tarif de 130 €/an
au lieu de 210 €/an



Sur tablette
Au tarif de 120 €/an
au lieu de 210 €/an



Format papier
Au tarif de 201 €/an
au lieu de 292 €/an



Sur tablette
Au tarif de 181 €/an
au lieu de 282 €/an

Vous pouvez acquérir séparément le nouveau Book des ECN, au tarif de 79 €.

Pour t'abonner en ligne ► **larevuedupraticien.fr/abonnements/etudiants**

Pour tous renseignements : abo@gmsante.fr - Tél. : 01 55 62 69 75 / Fax : 01 55 62 69 56

Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de :

TOUS DROITS RÉSERVÉS LA REVUE DU PRATICIEN